

O PAPEL DO OMALIZUMAB NA DERMATITE ATÓPICA GRAVE

Sofia Luz, Pedro Silva, Ana Célia Costa, Amélia Spínola Santos, Elisa Pedro, Manuel Pereira Barbosa
Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria

RESUMO – Apresentam-se os casos de duas jovens, com diagnóstico de dermatite atópica grave medicadas com anti-histamínicos orais, corticóides tópicos, ciclos de corticoterapia sistémica em doses elevadas e/ou ciclosporina oral, sem melhoria e com agravamento clínico após redução da dose de corticóides sistémicos e/ou da ciclosporina. Na consulta de imunoalergologia efectuaram-se vários reajustes terapêuticos sem sucesso antes de iniciar terapêutica com omalizumab subcutâneo. Descreve-se a evolução clínica destas 2 doentes sob terapêutica com omalizumab e discute-se o seu papel no tratamento da dermatite atópica.

PALAVRAS-CHAVE – Dermatite atópica grave; Omalizumab.

OMALIZUMAB IN SEVERE ATOPIC DERMATITIS

ABSTRACT – We present the cases of two young females with severe atopic dermatitis, treated with anti-histamines, topical corticosteroids, high-dose systemic corticosteroids bursts and/or oral cyclosporine, without significant improvement and worsening with tapering of corticosteroids and/or cyclosporine. Several therapeutical adjustments were made without success before starting treatment with subcutaneous omalizumab. The clinical evolution of these patients undergoing treatment with omalizumab is described and its role in the treatment of atopic dermatitis is discussed.

KEY-WORDS – Omalizumab; Severe atopic dermatitis.

Correspondência:

Dr.^a Sofia Pinto Luz

Serviço de Imunoalergologia

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Hospital de Santa Maria

Av. Professor Egas Moniz

1649-035 Lisboa

Tel.: 91 6399922

E-mail: sofia.pintoluz@gmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crónica da pele, habitualmente associada a valores elevados de IgE total sérica, que afecta cerca de 10% das crianças e 1-3% dos adultos¹. O tratamento do DA inclui evicção dos factores irritantes e alergénios, hidratação cutânea com emolientes, anti-histamínicos H1 orais (anti-H1), corticóides tópicos, inibidores da calcineurina tópicos e em casos mais graves corticoterapia oral, ciclosporina A e terapia com raios ultravioleta². Em alguns casos de DA grave, a doença pode ser refractária à terapêutica convencional ou os doentes podem sofrer efeitos adversos da corticoterapia e/ou da imunossupressão prolongadas. Nestes casos, vários autores propõem tratamento com omalizumab, um anticorpo monoclonal anti-IgE humanizado. Actualmente, este fármaco está aprovado para doentes de idade ≥ 6 anos com asma alérgica persistente moderada a grave, com FEV1 $< 80\%$ e valores de IgE total de 30 a 700 IU/mL. A dose de omalizumab é determinada em função do valor de IgE total antes do início do tratamento e do peso corporal, sendo a dose máxima recomendada de 375mg 2/2 semanas. Os seus mecanismos de acção incluem a redução dos níveis de IgE livre, a diminuição da expressão de receptores FcεRI expressos na superfície dos mastócitos, basófilos e células apresentadoras de antígeno, como as células dendríticas, e consequentemente a diminuição da activação de células T³.

Neste trabalho descrevem-se 2 casos clínicos de DA refractária à terapêutica convencional e a sua resposta terapêutica ao omalizumab e depois efectua-se uma breve revisão teórica sobre este tema.

CASO 1

Doente do sexo feminino de 19 anos, raça caucasiana e estudante. Até aos 7 anos, apresentava lesões de DA na face, pescoço, mãos, pregas flexoras (cotovelo e joelho), medicada com emolientes diariamente e corticoide tópico em S.O.S; rinite persistente e asma brônquica controlada, medicada com corticoide nasal, anti-H1, e salbutamol em média 1x mês. A partir dos 7 anos ocorreu melhoria significativa dos sintomas cutâneos e respiratórios sendo necessária apenas hidratação cutânea e anti-H1 em SOS. Aos 17 anos, com o ingresso na faculdade em edifício antigo e húmido associado a elevado stress emocional, houve agravamento das lesões cutâneas com atingimento generalizado, fissuração com sobreinfecção e agravamento dos sin-

tomas nasais que se tornaram persistentes, com predomínio na primavera. Para além da intensa hidratação cutânea, foi medicada com: levocetirizina 5mg/dia, loratadina 10mg/dia, mometasona nasal 200 µg/dia, corticoide tópico, inibidor da calcineurina tópico, prednisolona 1,5mg/Kg/dia e ciclosporina 5mg/Kg/dia. Na tentativa de redução da dose de ciclosporina a doente desencadeou agravamento clínico evidente. Aos 18 anos, foi referenciada à consulta de Imunoalergologia, por DA refractário à terapêutica e dependente de terapêutica imunossupressora (ciclosporina 300 mg/dia). Apresentava DA generalizado grave com SCORAD de 90,4; humor deprimido, choro fácil, isolamento social e aumento de 6Kg no último ano). Os testes cutâneos e as IgE específicas (sIgE) foram positivas para ácaros, pólenes, fungos, epitélios, sendo a IgE total de 1290 IU/mL. Foram efectuados ajustes terapêuticos com reforço da hidratação cutânea, aumento da dose de anti-H1 e adição de montelucaste sem sucesso. Três meses depois iniciou omalizumab sc, (375mg de 2/2 semanas) e ao fim de 3 meses de terapêutica foi possível parar a ciclosporina, verificando-se uma melhoria evidente da DA. Actualmente com 14 meses de omalizumab está medicada apenas com desloratadina 5 mg/dia apresentando ligeiro eritema do pescoço, prega do cotovelo e mãos, correspondendo a um SCORAD de 21,7 (redução de SCORAD de 75%). A rinite melhorou substancialmente, mantendo-se controlada sem necessidade de medicação preventiva.

CASO 2

Doente do sexo feminino, 17 anos, raça caucasiana, estudante, seguida em consulta de imunoalergologia desde os 8 meses de idade com o DA/alergia alimentar e alergia respiratória. Desde essa altura foi diagnosticada alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) e ao trigo que mantém até hoje com necessidade de evicção dos alimentos implicados e alergia ao ovo, ultrapassada por volta dos 8 anos de idade. Até aos 16 anos apresentava: lesões de DA na face, pescoço, mãos, pregas flexoras (cotovelo e joelho), exacerbado pela ingestão de PLV e trigo, medicada com hidratação cutânea e corticoide tópico em S.O.S; rinite persistente ligeira medicada com corticoide nasal e anti-H1 e asma não controlada até aos 7 anos, com múltiplas exacerbações associadas a infecções respiratórias baixas, com necessidade de salbutamol em média 3x mês e motivando vários internamentos. Desde os 7 anos, medicada com budesonida 160mcg + formoterol 4,5µg 3-4 x/dia

sobretudo no Inverno e com o exercício físico. Desde os 16 anos, houve agravamento das lesões cutâneas (sem factores de agravamento, excepto maior stress emocional), com atingimento generalizado, fissuração e complicações infecciosas, apresentando um SCORAD de 93,4, e dos sintomas nasais apesar da medicação habitual. A avaliação imunoalergológica mostrou persistência da positividade dos testes cutâneos em picada e das sIgE para ácaros, pólenes e os alimentos referidos anteriormente, sendo a IgE total de 6.390IU/mL. Além do reforço da hidratação cutânea, aumentou-se a dose dos anti-H1 até 4x com associação de dois anti-H1, corticoide tópico, inibidor da calcineurina tópicos e prednisolona oral 1mg/Kg/dia. No entanto, a redução da dose de corticoide oral coincidia com exacerbação da DA. Perante o quadro de DA alérgica (aeroalergénios e alergénios alimentares) persistente grave, corticodependente, optou-se por iniciar tratamento com omalizumab sc 375mg de 2/2 semanas e ao fim do 3º mês de terapêutica foi possível parar a corticoterapia oral, ocorrendo uma melhoria evidente do DA.

Actualmente com 8 meses de omalizumab, está medicada com ebastina 10 mg/dia, apresentando ligeiro eritema do pescoço, antebraços e região popliteia, correspondendo ao SCORAD de 44,5 (redução de SCORAD de 52%). A rinite e a asma brônquica melhoraram substancialmente, efectua actualmente budesonida 32µg nasal 2x/dia, montelucaste 10mg/dia e budesonida 160mcg + formoterol 4,5µg 2x/dia.

DISCUSSÃO

As doentes descritas obtiveram uma melhoria franca dos sintomas cutâneos e respiratórios durante o tratamento com omalizumab, ocorrendo diminuição do SCORAD > 50% em ambas. Esta evolução foi rápida e evidente durante os primeiros 3 meses de tratamento, tal como descrito em todas as publicações^{1,3-12} excepto na de Krathen RA et al.⁴ (Quadro II). Estão descritos melhores resultados nos doentes mais jovens³, o que está de acordo com a faixa etária das nossas doentes. Ambas apresentavam IgE total mais elevada do que está aprovado para asma brônquica (30-700IU/mL) mas o omalizumab também pode ser eficaz nestes casos³. Por outro lado, a melhoria é mais evidente em doentes com IgE total menor¹, o que também sucedeu comparando as nossas duas doentes: Caso 1- (IgE 1 290IU/mL)- SCORAD inicial 90,4 e SCORAD final 21,7 versus Caso 2- (IgE 6.390IU/mL)- SCORAD inicial 93,4 e SCORAD final

44,5 (Quadro I). Os efeitos secundários mais frequentemente descritos relacionados com este tratamento são cefaleias, tonturas, infecções respiratórias, faringites e urticária aguda^{4,5}. Nestas duas doentes não ocorreu qualquer efeito secundário. O Quadro II resume as publicações que descrevem o tratamento da DA com omalizumab. Analisando todos os trabalhos, conclui-se que todos eles têm um denominador comum: populações reduzidas e pouco tempo de seguimento. Apenas um trabalho refere não ter existido melhoria da DA, correspondendo ao primeiro artigo publicado (2005) sobre este tema⁴. Nesta publicação, os 3 doentes apresentavam valores de IgE total extremamente elevados 5.440 a 24.400IU/mL, o que poderá eventualmente justificar a ineficácia deste tratamento. No entanto, em todos os trabalhos

Quadro I

EVOLUÇÃO CLÍNICA DAS 2 DOENTES SOB TERAPÊUTICA COM OMALIZUMAB

	Caso Clínico 1	Caso Clínico 2
Sexo	Feminino	Feminino
Idade	19	16
Diagnósticos iniciais	DAG RAPMG AC	DAG RAPMG ANC AA
Sensibilização	Ácaros, pólenes, fungos, epitélios	Ácaros, pólenes, alimentos
IgE total -IU/mL	1 290	6 390
Data 1º tratamento	Dez 2009	Junho 2010
Duração total do tratamento	14 meses	8 meses
Dose	375mg 2/2sem	375mg 2/2 sem
Melhoria cutânea ao fim de: (Auto-Percepção)	3ºmês	3ºmês
Escala analógica de avaliação de sintomas cutâneos (avaliação actual) [0 =sem melhoria; 10=muito melhorado]	8	6
SCORAD inicial	90,4	93,4
SCORAD actual	21,7	44,5

EAG-Dermatite atópica grave, RAPMG-Rinite alérgica persistente moderada/grave, AC-Asma controlada, ANC-Asma não controlada, AA-Alergia alimentar

Caso Clínico

posteriores os doentes apresentaram melhoria clínica com valores de IgE total elevados, nomeadamente o de *Chularojanamontri L et al* que registou o valor de IgE total mais alto (17.300IU/mL)⁶. Globalmente os trabalhos descrevem haver benefício do omalizumab, havendo melhoria franca do DA nos primeiros meses de terapêutica (de 1 até 5 meses). No entanto, os resultados actuais publicados, não permitem distinguir qual o limiar de IgE total para se obter eficácia clínica¹⁰.

No que diz respeito aos sintomas respiratórios, a evolução foi também bastante positiva nas duas doentes. Actualmente, ambas apresentam rinite alérgica intermitente ligeira e asma controlada.

CONCLUSÕES

Estes casos clínicos apresentados, são dois exemplos de boa resposta terapêutica a omalizumab, tal como descrito na maioria dos trabalhos publicados.

De acordo com a literatura revista, o omalizumab poderá ser uma alternativa terapêutica para doentes com DA persistente grave, refractário à terapêutica convencional e imunossupressora sistémica. Embora, ainda, não esteja aprovado para a terapêutica do DA, o omalizumab mostrou ter benefícios importantes no DA grave em vários casos clínicos publicados. No entanto, são necessários mais estudos, duplamente cegos, controlados com placebo e com maior número de doentes,

Quadro II

RESUMO DOS TRABALHOS PUBLICADOS – OMALIZUMAB NA DERMATITE ATÓPICA

	País/Ano	N	Idade	IgE IU/mL	Dose (mg)	Intervalo	Duração	Evolução
<i>Krathen RA et al</i> ⁴	USA/2005	3	34-48	5440-24400	450	2/2 sem	4 meses	Sem melhoria
<i>Vigo PG et al</i> ⁷	USA/2006	7	7-58	226-2020	375	2/2 sem	7 meses	Melhoria evidente após 2 meses
<i>Lane JE e al</i> ⁵	USA/2006	3	10-13	1990-6120	450	2/2 sem	6 meses	Melhoria evidente nas primeiras 2 semanas
<i>Forman SB et al</i> ⁸	USA/2007	1	41	7340	375	2/2 sem	4 meses	Melhoria franca ao fim do primeiro mês
<i>Andres C et al</i> ⁹	Alemanha/2008	11	?	>1000	150	2/2 sem	5 meses	6 doentes melhoraram (2 com redução no SCORAD de 50% e 4 de 25 a 50%) 3 doentes - sem melhoria 2 doentes - agravamento
<i>Incorvaia C et al</i> ¹⁰	Itália/2008	1	39	1304	375	2/2 sem	?	Melhoria evidente 5 meses – remissão total
<i>Sheinkopf LE et al</i> ¹	USA/2008	21	14-64	18,2-8396	150 ou 300	2/2sem ou 4/4 sem	3 anos	Todos os doentes com melhoria estatisticamente significativa desde o 1º mês de terapêutica
<i>Chularojanamontri L et al</i> ⁶	Tailândia/2009	1	32	17 300	300	2/2 sem	1 mês	Melhoria franca
<i>Park SY et al</i> ¹¹	Koreia/2010	1	34	9360	600mg 2/2 sem durante 2 meses e depois 300mg 2/2 sem mais 6 meses		8 meses	Melhoria evidente a partir do 3ºmês
<i>Caruso C et al</i> ¹²	Itália/2010	1	15	107	300	4/4sem	8 meses	Melhoria evidente após 2 meses (redução de SCORAD de 50%) Ao fim de 5 meses redução SCORAD de 80%
<i>Amrol D et al</i> ³	USA/2010	3	12-38	36,732-1429	300 e 375	2/2 sem	18 meses	Melhoria evidente - redução do SCORAD >50%

nomeadamente agrupando-os de acordo com os níveis de IgE e eventualmente avaliar se a melhoria clínica está dependente do limiar de IgE total.

REFERÊNCIAS

1. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB: Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 29: 530-7 (2008).
2. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A et al.: European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force.ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24: 317-28 (2010).
3. Amrol D: Anti-immunoglobulin e in the treatment of refractory atopic dermatitis. *South Med J* 103: 554-8 (2010).
4. Krathen RA, Hsu S: Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol* 53: 338-40 (2005).
5. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ: Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 54: 68-72 (2006).
6. Chularojanamontri L, Wimoolchart S, Tuchinda P, Kulthanan K, Kiewjoy N: Role of omalizumab in a patient with hyper-IgE syndrome and review dermatologic manifestations. *Asian Pac J Allergy Immunol* 27: 233-6 (2009).
7. Vigo PG, Girgis KR, Pfuetze BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I: Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 55: 168-70 (2009).
8. Forman SB, Garrett AB: Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis. case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεRI. *Cutis* 80: 38-40 (2007).
9. Andres C, Belloni B, Mempel M, Ring J: Omalizumab for patients with severe and therapy-refractory atopic eczema? *Curr Allergy Asthma Rep* 8: 179-80 (2008).
10. Incorvaia C, Pravettoni C, Mauro M, Yacoub MR, Tarantini F, Riario-Sforza GG: Monaldi. Effectiveness of omalizumab in a patient with severe asthma and atopic dermatitis. *Arch Chest Dis* 69: 78-80 (2008).
11. Park SY, Choi MR, Na JI, Youn SW, Park KC, Huh CH: Recalcitrant atopic dermatitis treated with omalizumab. *Ann Dermatol* 22: 349-52 (2010).
12. Caruso C, Gaeta F, Valluzzi RL, Romano A: Omalizumab efficacy in a girl with atopic eczema. *Allergy* 65: 278-9 (2010).